(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT

(12) **Gebrauchsmust rschrift**

(10) **DE 299 15 634 U 1**

(51) Int. Cl.[7]: **A 61 K 31/717**

(21) Aktenzeichen: 299 15 634.6
(22) Anmeldetag: 6. 9. 1999
(47) Eintragungstag: 25. 5. 2000
(43) Bekanntmachung im Patentblatt: 29. 6. 2000

(73) Inhaber:
Beisel, Günther, 40789 Monheim, DE

(74) Vertreter:
Dres. Fitzner & Münch, 40878 Ratingen

(54) Mittel zur Stimulanz der Darmtätigkeit

(57) Mittel zur Stimulanz der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, enthaltend ein Material in Form eines schwammartigen Gebildes, dadurch gekennzeichnet, daß es 3-dimensionale polymere Netzwerke aufweist und, sofern das Material im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die ausschließlich im Darm löslich ist.

DE 299 15 634 U 1

DE 299 15 634 U 1

Mittel zur Stimulanz der Darmtätigkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Stimulanz der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs.

Die US 3,688,763 beschreibt eine Methode zur Kollektion von zellulärem Material aus dem Dickdarm von Menschen. Der Patient schluckt eine Kapsel, deren äußere Schicht sich mit samt dem darunter befindlichen Behälter im Darm auflöst und einen komprimierten Schwamm freisetzt, der anschließend durch eine natürliche Darmentleerung ausgeschieden wird.

Bei seinem Transport durch den Darm werden durch den Schwamm die äußeren Zellen des Darmlumens abgeschabt und mit nach außen geschleppt. Dadurch werden auf einfache Weise den Patienten Darmzellen entnommen, mit dem Ziel diese anschließend auf Tumoren oder Krebszellen zu untersuchen.

Dieses System hat sich zur Aufgabe gemacht, Darmzellen zu Analysezwecken zu kollektieren. Eine gezielte Stimulation der Darmaktivität wird auf diese Weise jedoch nicht erreicht.

Aus der DE 4 025 912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbaren und den Inhalt freigegebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl suggeriert.

Nachteilig bei diesem System ist, daß es allein auf die Füllung des Magens abstellt. Eine Anregung der Darmtätigkeit ist damit jedoch nicht verbunden.

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Mittel, enthaltend ein Material in Form eines schwammartigen Gebildes, das verformbar, formreduzierbar und/oder reversibel komprimierbar ist, zur Verfügung zu stellen, das die Speiseröhre und den Magen passiert und im Darm eine stimulierende Wirkung auf die Darmaktivität entfaltet.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das schwammartige Gebilde überwiegend dreidimensionale polymere Netzwerke aufweist und, sofern das Material im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die ausschließlich im Darm löslich ist.

Die Auflösung der Verbindung wird dabei durch verschiedene, z. T. auch gleichzeitig im Darm vorherrschende Parameter beeinflußt, wie z. B. pH-Wert, Druck, Redoxpotential und enzymatische Auflösung durch die Darmflora. Darüber hinaus beeinflußt auch die Verweilzeit des Mittels im Darm die Geschwindigkeit mit der sich die Verbindung auflöst.

Vorzugsweise löst sich die Verbindung bei einem pH-Wert zwischen 5 und 10, bevorzugt zwischen 7 und 9, besonders bevorzugt zwischen 5,5 und 8,5 auf. Höchst bevorzugt ist eine Auflösung im pH-Milieu des Darms bei einem pH-Wert zwischen 6,4 ± 0,6 bis 7,0 ± 0,7. Es eignen sich insbesondere solche Verbindungen, die sich in Abhängigkeit von dem Redoxpotential, enzymatischen Aktivitäten und Druck auflösen.

Die Verbindung wird erfindungsgemäß bevorzugt in Form einer Beschichtung auf das schwammartige Gebilde aufgebracht, die gegebenenfalls auch aus mehreren Schichten aufgebaut sein kann. Die Mindestschichtdicke kann dabei erheblich variieren und ist abhängig von dem verwendeten Filmbildner und seiner Zusammensetzung. Osterwald H. et al. (Acta Pharm Technol, 1980, 26: 201-209) beschreibt beispielsweise eine Mindestschichtdicke von 46 µm für die Zubereitung

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

eines Filmbildners in organischen Lösungsmitteln, mit Ammoniumsalzlösung zubereitet sind 161 µm Schichtdicke erforderlich, als Emulsion 46 µm und als Latexdispersion 52 µm Schichtdicke. Erfindungsgemäß liegt die Schichtdicke zwischen 10 µm bis mehrere Millimeter, bevorzugt zwischen 15 µm bis 3 mm.

Anstelle einer direkt auf das Gebilde aufgebrachten Beschichtung kann das schwammartige Gebilde jedoch auch in ein Behältnis eingebracht werden, das sich unter den oben beschriebenen Bedingungen auflöst. D.h., das Behältnis ist im Magen beständig, während es sich im Darm auflöst.

In einer anderen Variante der Erfindung kann die Verbindung in das schwammartige Gebilde eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch Vermischen des Materials mit der Verbindung bereits bei der Herstellung des schwammartigen Gebildes erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch Tränken des Materials in einer Lösung der Verbindung erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges Gebilde zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Verbindung versehen sein. Ebenso kann z.B. das getränkte Gebilde auch in das oben beschriebene Behältnis eingebracht sein. Ferner kann das Gebilde in ein Behältnis eingebracht sein, das seinerseits mit der Verbindung beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die Verbindung eingebracht ist.

Die zeitliche und lokale Auflösung der Verbindung läßt sich durch die Auswahl und Kombination der Verbindungen beeinflussen, wodurch eine gezielte Freisetzung des schwammartigen Gebildes im Darm und insbesondere in den verschiedenen Darmabschnitten, wie Jejunum, Ileum und Kolon, erreicht wird. Die Löslichkeit der Verbindungen kann dabei von einem oder mehreren Faktoren abhängig sein, wie beispielsweise pH-Wert, Einwirkzeit, Redoxpotential des Darmes, enzymatische Aktivitäten

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

der Darmflora oder Druck, der durch die intestinale Peristaltik erzeugt wird. Die verschiedenen Möglichkeiten zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen sind zahlreich beschrieben. Die pH-abhängige Löslichkeit wird beispielsweise bei *Marvola et al.*, Eur J Pharm Sci, 1999, 7:259-267 und *Khan ZI et al.*, J Controlled Release, 1999, 58:215-222 beschrieben. *Pozzi F. et al.*, J Controlled Release, 1994, 31:99-108; *Wilding IR et al.*, Pharmacol Ther, 1994, 62:97-124; *Niwa K. et al.*, J Drug Target, 1995, 3:83-89 und US-4871549 offenbaren Systeme, die die Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Zeit freisetzen. Beispiele für Systeme mit einer kombinierten pH-Wert und Zeitabhängigkeit sind in *Rodriguez M. et al.*, J Controlled Release, 1998, 55:67-77 und *Gazzinga A. et al.*, STP Pharm Sci, 1995, 5:83-88 beschrieben. Mit der Auflösung von Verbindungen, bedingt durch ein verändertes Redoxpotential im Darm, beschäftigen sich *Bronsted H. et al.*, Pharm Res 1992, 9:1540-1545; *Yeh PY et al.*, J Controlled Release, 1995, 36: 109-124; *Shanta KL et al.*, Biomaterials, 1995, 16:1313-1318 und *Kimura Y et al.*, Polymer, 1992, 33: 5294-5299. Beispiele für Systeme, die durch die Enzyme der Darmflora freigesetzt werden, sind in *Ashford M et al.*, J Controlled Release, 1994, 30:225-232; *Fernandez-Hervas MJ et al.*, Int J Pharm, 1998, 169:115-119; *EP-0460921*; *US-4432966* und *Milojevic S et al.*, J Controlled Release, 1996, 38:75-84; beschrieben. Die Auflösung von Systemen durch den Druck der intestinalen Peristaltik wird in *Muraoka M et al.*, J Controlled Release, 1998, 52:119-129 behandelt.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden dabei folgende Verbindungen und deren Kombinationen, die jedoch keineswegs limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

Hydroxypropyl-methylcellulose-phthalat (HPMCP 55), Hydroxypropyl-methylcellulose-acetat-succinat (Aqoat AS-MF. Aqoat AS-HF), 1:1 Kopolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Eudragit®L), Kopolymer

DE 299 15 634 U

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

aus Vinylacetat und Crotonsäure (Coating CE 5142), Cellulose-acetat-phthalat (CAP, Aquateric), Methacrylat-Kopolymere (Eudragit®S), Schellack, Time Clock System®, Carnaubawachs, Hydroxypropylmethyl-cellulose (TC-5), Pulsincap®, Polyethylenglykol, vernetztes Polyethylenglykol, Ethylcellulose, Ethylcellulose-Ethanol-Gemisch, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Glycerin-Monostearat, Eudragit®E. Ebenso sind Hydrogele aus Azo-Verbindungen möglich, wie beispielsweise N-substituiertes Methacrylamid, N-tert-butylacrylamid, Acrylsäure in Gegenwart von 4,4'-Bis-(methacryloylamino)-azobenzen,4,4'-Bis(N-methacryloyl-6-aminohexanoylamino)azobenzen oder 3,3',5,5'-Tetrabromo-4,4,4',4'-tetra(methacryloylamino)azobenzen. Beispiele für weitere Verbindungen sind lineare Polymervorstufen, beispielsweise enthaltend N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid, Acrylsäure, N-Methacryloyl-glycyl-glycin-p-nitrophenylester, quervernetzt durch geeignete Vernetzter, wie z.B. N,N'-(ω-aminocaproyl)-4,4'-diaminoazobenzen sowie Polymere enthaltend Azoverbindungen, wie beispielsweise 2-Hydroxy-ethyl-Methacrylat, 4-(Methacryloyloxy)azo-benzen, N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid-Kopolymere, Kopolymere enthaltend Styrol und 2-Hydroxyethylmethacrylat vernetzt durch beispielsweise 4,4'-Divinylazobenzen oder N,N'-Bis-(β-sterylsulfonyl)-4,4'-diaminoazobenzen. Ebenso sind erfindungsgemäß Poly(ether-ester)azo-Polymere einsetzbar, wie beispielsweise Kopolymere enthaltend 4-[4-[(6-hydroxyhexyl)oxy]phenyl]azobenzoesäure und 16-Hydroxyhexa-decansäure, Kopolymere enthaltend 4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy]ethoxy]benzoesäure, 4-[4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]-phenyl]azobenzoesäure und 16-Hydroxyhexadecansäure oder 12-Hydroxydodecansäure sowie segmentierte Polyurethane enthaltend m-Xylen-Diisocyanat, 3,3'-Dihydroxyazobenzen, Polyethylenglycol oder 1,2-Propandiol. Ferner einsetzbar sind Azoverbindungen enthaltende Polyamide oder Kopolymere aus 4-[4-(chlorocarbonyl)phenyl)]-azobenzoylchlorid und α,ω-Bis(aminopropyl)-poly(tetramethylenoxid)

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

sowie Kopolymere aus 4-[4-(Chlorocarbonyl)phenyl]azobenzoylchlorid und Jeffamine ED-600.

Ferner finden Pektine Verwendung, die zusätzlich ummantelt oder in einer Matrix eingebettet werden können, wie beispielsweise Methoxy-Pektin, amidiertes Pektin, Calciumpektinat, Pektin in Kombination mit Ethylcellulose (Aquacoat, Surelease), Acrylsäureester-Polymere (Eudragit RS30D, Eudragit NE30D). Ebenso finden Kombinationen von Pektinen mit anderen Ballaststoffen Einsatz. Beispiele für Ballaststoffe sind Guar (Galactomannan) oder Chitosan, wobei die Ballaststoffe selbst wiederum ummantelt oder Bestandteil einer Matrix sein können. Hierbei finden folgende Substanzen Einsatz als Filmbildner: Polymethacrylatlösungen, Kopolymerisate enthaltend Polyurethan und Di-, Oligo- oder Polysaccharide (Galactomannane) sowie Ethylgalactomannane oder Acetylgalactomannane. Ebenso finden Cyanoacrylat, Inulin, Inulin-Suspensionen mit Eudragit-RS, methacryliertes Inulin, Chondroitinsulfat, Chondroitin-Polymere enthaltend 1,12-Diaminododecan und Dicyclohexylcarbodiimid, amorphe Amylose oder amorphe Amylose zusammen mit anderen filmbildenden Polymeren als Filmbildner Einsatz. Ebenso können Dextrane verwendet werden, die verschiedenartig vernetzt sein können, beispielsweise mit Diisocyanaten, Fettsäureestern, beispielsweise der Laurylsäure, Glutaraldehyd. Auch Konjugate aus Biphenylessigsäure und β-Cyclodextrin, Filme aus β-Cyclodextrinen mit Methacrylsäure-Kopolymeren oder Acrylsäurepolymere mit Disaccharidseitengruppen kommen erfindungsgemäß zum Einsatz.

Die Auswahl der Verbindungen sowie deren vielfältige Kombinationsmöglichkeiten ermöglichen eine gezielte Freisetzung des schwammartigen Gebildes im Darm.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Mittel zur Verwendung zur Stimulanz der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Normalisierung des Stuhlgangs, enthaltend ein Material in Form eines schwammartigen Gebildes, das 3-dimensionale polymere Netzwerke aufweist und, sofern das Material im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die ausschließlich im Darm löslich ist.

Unter schwammartigen Gebilden sind erfindungsgemäß Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten, kugel-polyederförmigen Zellen bestehen, welche durch hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde.

Die Herstellung der schwammartigen bzw.-förmigen Gebilde erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So werden bei den Polyurethanen durch Zugabe von Blähmitteln, die sich bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation geschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Materials charakteristischen Bedingungen.

Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des Materials ist, daß es komprimierbar ist, ohne daß die Zellstege brechen. Für die Auswahl des Materials und die Art der Schaumbildung ist ferner wesentlich, daß es quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden.

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Um Verstopfungen des Darmes oder schlimmstenfalls sogar einem Darmverschluß vorzubeugen, ist das Volumen der dekomprimierten schwammartigen Gebilde entsprechend auszuwählen. Um auch mit kleineren schwammartigen Gebilden den gewünschten stimulierenden Effekt auf die Darmaktivität zu erreichen, kann die orale Einnahme mehreren erfindungsgemäßer Mittel erfolgen.

Das schwammartige Gebilde kann im dekomprimierten Zustand jede beliebige Form und Größe haben. Bevorzugt sind jedoch quaderförmige oder rechtecksförmige oder runde Ausgestaltungen.

Vorzugsweise ist das Material so ausgelegt, daß das schwammartige Gebilde auf 1/2 bis 1/100 vorzugsweise 1/4 bis 1/50, besonders bevorzugt 1/10 bis 1/20 seines Volumens bzw. seiner Größe komprimierbar ist. Unter physiologischen Bedingungen soll das komprimierte Material sich nach der Passage durch Speiseröhre und Magen vorzugsweise auf das Zwei- bis Hundertfache, besonders bevorzugt auf das Vier- bis Fünfzigfache, ganz besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seines Volumens im Darm ausdehnen können.

Für das schwammartige Gebilde sind erfindungsgemäß natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere einsetzbar. Beispiele geeigneter synthetischer Polymere sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose, Cellulose-Ether, Diethylcellulose oder Celluloseester, wie Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Celluloseacetat-Propionat, Celluloseacetat und Cellulose-Butyrat. Erfindungsgemäß geeignet sind z.B. Cellulosederivate, insbesondere entsprechende Ether, z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose,

EPSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

oder Natriumcarboxymethylcellulose (vorzugsweise solche Verbindungen mit höherer Viskosität); natürliche (anionische) Schleimstoffe, z.B. Xanthan Gummi, Guar Gummi, Traganth oder Alginsäure und Salze davon, und dergleichen. Darüber hinaus ist auch der Einsatz unlöslicher Polysacharide, wie Chitin bzw. Chitinderivate oder mikrokristalliner Cellulose denkbar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden linerare hochmolekulare Polymere. Vor allem sind erfindungsgemäß solche Polymere einsetzbar, die Faserstruktur besitzen. Beispiele für solche Stoffe sind die Skleroproteine, wie Keratine, Conchagene, Fibroin, Elastine und Collagen.

Ebenso kommen stabil vernetzte Polymere in Betracht. Insbesondere sind hier Uronsäure-haltige Polysaccharide oder deren Salze denkbar, die durch ionische Bindungen miteinander vernetzt sind und durch zusätzliche kovalente Bindungen, beispielsweise durch mineralhaltige Säuren katalysierte Esterbindungen, stabil quervernetzt sind.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung können sich die Polymere auch bereits im Magen dekomprimieren und in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Als Materialien in Form eines schwammartigen Gebildes kommen hier insbesondere solche in Betracht, die in gastrointestinalen Flüssigkeiten kaum merklich bis garnicht abbaubar oder resorbierbar sind.

Die erfindungsgemäßen Mittel können prinzipiell dadurch hergestellt werden, daß zunächst eine Suspension der Materialien für das schwammartige Gebilde hergestellt und anschließend gefriergetrocknet wird. Gegebenenfalls wird zuvor das Material für das schwammartige Gebilde zerkleinert und/oder einer alkalischen und/oder einer sauren Vorbehandlung unterworfen. Die Gefriertrocknung wird vorzugsweise bei -80 bis +50°C, insbesondere bei -30 bis +40°C durchgeführt.

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Das resultierende Material wird anschließend komprimiert. Dies kann durch Pressen, Walzen oder vergleichbare Methoden geschehen. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann auch eine Komprimierung des Materials durch Kaubewegungen bei der oralen Einnahme des Materials erfolgen.

Das so hergestellte schwammartige, komprimierte Gebilde kann in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung mit der oben beschriebenen Verbindung versehen werden. D.h., entweder wird aus der Verbindung ein Behältnis, z.B. eine Kapselhülle, hergestellt und in diese das schwammartige Gebilde eingebracht. Oder auf das Gebilde wird die Verbindung direkt aufgebracht, etwa durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden.
In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung in das schwammartige Gebilde eingebracht. Dies kann z.B. durch Tränken erreicht werden.
Ferner ist denkbar, daß die Verbindung bereits bei der Herstellung des Materials durch direktes Vermischen von Material und Verbindung in das schwammförmige Gebilde eingebracht wird.

Zweck des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, ein Mittel zu erhalten, das im Darm in dekomprimierter Form vorliegt und so eine stimulierende Wirkung auf die Darmaktivität ausübt. Dieses Ziel wird mit den genannten Verfahrensschritten erreicht.
Im Gegensatz zu anderen Lebensmittel-/Nahrungsergänzungs-/Diät- oder Arzneimittelprodukten, die kurzfristig im Darm zersetzt werden oder schon in zerkleinertem Zustand in den Darm gelangen, behält der aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen sowie stabil vernetzten Polymeren bestehende, in der beschriebenen Weise hergestellte Schwamm- oder Schaumkörper durch sein überwiegend dreidimensionales polymeres Netzwerk über mehrere Stunden seine

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

ursprünglich vorhandene Form. Das erfindungsgemäße Mittel übt somit im Darm eine Wirkung aus, die mit der eines Ballaststoffes vergleichbar ist und aufgrund dessen die Darmaktivität stimuliert.
Hierbei liegt das erfindungsgemäße Mittel beim Durchtritt durch die Speiseröhre sowie bei der Passage des Magens oder Dünndarms in ausreichend komprimierter Form vor, um sich im Darm, insbesondere im Dickdarm zu dekomprimieren und die gewünschte Wirkung zu entfalten.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung kann das Mittel jedoch auch bereits im Magen dekomprimieren und in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Dies trifft insbesondere für Materialien zu, die den Magen und Dünndarm auch in dekomprimierter Form passieren können ohne abgebaut zu werden.

Für den besonderen Fall, daß der Abbau des Materials jedoch bereits im Magen oder Dünndarm beginnen sollte, muß ein entsprechender Schutz vor frühzeitiger Degradation erfolgen. Ein solcher Schutz, kann dadurch erzielt werden, daß das Material mit einer Verbindung versehen ist, die sich ausschließlich im Darm auflöst. Hierbei kann diese Verbindung auf die bereits zuvor erwähnte Weise in/auf das Material ein-/ aufgebracht werden oder damit umhüllt werden.

Anderenfalls ist es aber auch durchaus denkbar, daß das erfindungsgemäße Mittel sozusagen fakultativ mit einer zuvor besagten Verbindung versehen werden kann.

Durch eine gegebenenfalls auf/in das Gebilde auf-/eingebrachte Verbindung bzw. eine Umhüllung daraus, besteht zum einen die Möglichkeit, das Material vor frühzeitigem Abbau zu schützen und zum anderen den Ort der Dekompression des Materials zu beeinflußen.

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Durch das erfindungsgemäß im Darm dekomprimierte Mittel erfolgt eine Anregung der Dehnungsrezeptoren der Darmwand, die ihrerseits Kontraktionen des Darmes auslösen. Dies bewirkt die erwünschte Stimulation der Darmaktivität und resultiert in einer Verkürzung der Passagezeit des Darminhaltes.

In einer Ausführungsform, die die vorliegende Erfindung näher beschreibt, jedoch nicht darauf limitiert, kann als schwammartiges Gebilde lösliches Collagen aus den Häuten junger Tiere, insbesondere Rinder oder Schweine, eingesetzt werden. Die löslichen Collagenanteile in der Haut von Tieren werden nämlich mit zunehmendem Alter des Organismus immer geringer, da das Collagen durch intermolekulare Vernetzung ein unlösliches dreidimensionales Netzwerk bildet. Die Vernetzungsstellen sind feste chemische Bindungen zwischen einzelnen Collagenmolekülen.

Bei der Herstellung der notwendigen Collagensuspensionen für die Schwammherstellung müssen deshalb die Häute aus 1 bis 2 Jahre alten Tieren (Bullen) stammen. Hier bildet das Collagen schon ein unlösliches Netzwerk. Durch eine stark alkalische und saure Vorbehandlung der Haut und mechanische Kräfte beim Herstellen der Schwamm-Suspension, kann es dazu kommen, daß einzelne chemische und physikalische Vernetzungsstellen im Collagen gelöst werden.

Bei der Trocknung des Schwamms durch Gefriertrocknung und anschließende Erhitzung bei 90 °C bis 130 °C, vorzugsweise 120 °C werden wieder neue Vernetzungsstellen durch die relativ hohen Temperaturen in das Schwammaterial eingeführt.

Dies bewirkt eine langandauernde Unlöslichkeit des Schwammkörpers in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Wasser. Diese relative Unlöslichkeit ist Voraussetzung für eine relativ feste und stabile Struktur,

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

die einen anhaltenden stimulierenden Effekt und damit eine laxative (abführende) Wirkung im Darm auslöst.

Bei einer bevorzugten Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung werden schwammartigen Gebilde hergestellt, indem stabil vernetzte Polyuronsäure-haltige Polysaccharide eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind Alginate oder deren Salze. Die Polymere sind hier neben ionischen Bindungen zusätzlich durch kovalente Bindungen, insbesondere durch mineralhaltige Säure katalysierte Esterbindungen, stabil miteinander quervernetzt.

Die Erfindung gilt uneingeschränkt für Mittel aus denen Schwämme, schwammähnlichen Gebilde oder Gele hergestellt werden, die durch die relative Unlöslichkeit in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten, gegebenenfalls durch entsprechend geeignete Verbindungen unterstützt, eine langfristige Stimulierung der Darmtätigkeit erzielen sollen oder können.

Das erfindungsgemäße Mittel wird oral eingenommen. Der komprimierte Schwamm- oder feste Schaumkörper passiert durch Hinzufügen von Trinkflüssigkeit sowie leichte Kau- oder Schluckbewegungen Mund, Rachen, Speiseröhre und gegebenenfalls Magen und schwemmt vorzugsweise zu seinem ursprünglichen Volumen im Darm wieder auf. Gegebenenfalls kann das Volumen auch größer oder kleiner als das ursprüngliche sein.

Durch die orale Einnahme des erfingungsgemäßen Mittels wird erreicht, daß die Dehnungsrezeptoren im Darm angeregt werden, da der komprimierte Schwamm- oder feste Schaumkörper durch die Schwerlöslichkeit im Darm eine feste und mechanisch stabile Sturktur beibehält. Infolgedessen läßt sich eine langfristige Anregung der

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Darmtätigkeit erzielen, verbunden mit einem verbesserten Wasserbindungsvermögen des Stuhl, gefolgt von günstigeren Wachstumsbedingungen der Darmflora, wodurch letztendlich die Darmsekretion und die Darmdurchblutung angeregt werden.

Demgemäß kann das erfindungsgemäße Mittel zur Stimulanz der Verdauungs-/Darmtätigkeit, zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs sowie zur Verkürzung der Passagezeit des Speisebreis im Darm, verbunden mit einer laxativen (abführenden) Wirkung eingesetzt werden. Ebenso kann das Mittel aber auch in den Bereichen der Pharmazie und/oder des Gesundheitswesens, bevorzugt der (Diät)-Ernährung oder Nahrungsergänzung zum Einsatz kommen.

Ferner kann das erfindungsgemäße Mittel zur Herstellung von Mitteln zur Stimulanz der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs sowie zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Mitteln und/oder Nahrungsmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln und/oder Diätnahrungsmitteln eingesetzt werden.

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

Patentansprüche:

1. Mittel zur Stimulanz der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, enthaltend ein Material in Form eines schwammartigen Gebildes, **dadurch gekennzeichnet, daß** es 3-dimensionale polymere Netzwerke aufweist und, sofern das Material im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die ausschließlich im Darm löslich ist.

2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das schwammartige Gebilde mit der Verbindung beschichtet ist.

3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das schwammartige Gebilde in ein Behältnis eingebracht ist, das aus einer ausschließlich im Darm löslichen Verbindung besteht.

4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in das schwammartige Gebilde eingebracht ist.

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5 bis 10 löslich ist.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5,5 bis 8,5 löslich ist.

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

pH-Wert von 6,4 ± 0,6 bis 7,0 ± 0,7 löslich ist.

8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** das schwammartige Gebilde natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere sowie stabil vernetzte Massen oder Kombinationen davon enthält.

9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** das schwammartige Gebilde Collagen, Zellulose oder Alginat enthält.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, daß** das schwammartige Gebilde auf ein Halb- bis ein Hundertstel, vorzugsweise ein Viertel- bis ein Fünfzigstel, besonders bevorzugt auf ein Zehntel bis ein Zwanzigstel seiner ursprünglichen Größe komprimierbar ist.

11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material im Darm auf das Zwei- bis Hundertfache, vorzugsweise das Vier- bis Fünfzigfache, besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seiner Größe im komprimierten Zustand dekomprimierbar ist.

12. Mittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung zur Stimulanz der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, enthaltend ein Material in Form eines schwammartigen Gebildes, **dadurch gekennzeichnet, daß** es 3-dimensionale polymere Netzwerke aufweist und, sofern das Material im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die ausschließlich im Darm löslich ist.

BNSDOCID: <DE__29915634U1_I_>

THIS PAGE BLANK (USPTO)